



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 170 288 A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
09.01.2002 Bulletin 2002/02(51) Int Cl.7: C07D 233/24, C07D 295/12,
C07D 319/20, C07D 233/50,
C07D 209/08, C07D 405/12,
C07D 401/04, C07D 405/04

(21) Numéro de dépôt: 01401712.3

(22) Date de dépôt: 29.06.2001

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 29.06.2000 FR 0008378

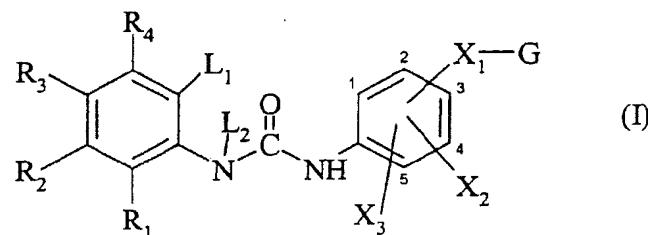
(71) Demandeur: LES LABORATOIRES SERVIER
92200 Neuilly sur Seine (FR)

(72) Inventeurs:

- Lavielle, Gilbert
78170 La Celle Saint Cloud (FR)
- Muller, Olivier
95300 Ennery (FR)
- Millan, Mark
78230 Le Pecq (FR)
- Dekeyne, Anne
78470 Saint Remy Les Chevreuses (FR)
- Brocco, Mauricette
75003 Paris (FR)

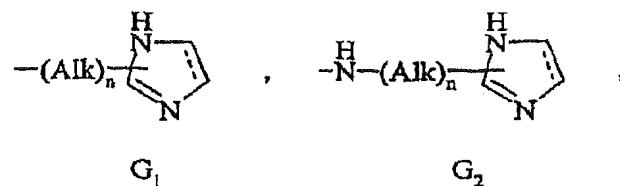
(54) Dérivés de diphenylurée et leur utilisation en tant qu'antagonistes alpha2/5-HT2c

(57) Composé de formule (I):

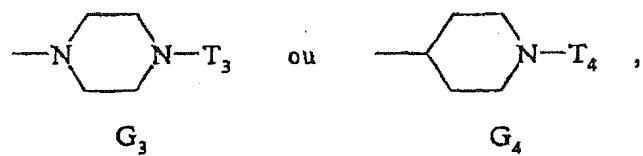


dans laquelle :

- ✓ L₁ et L₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement -CH₂-CH₂-.
- ✓ G représente un groupement choisi parmi:



EP 1 170 288 A2



Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés de diphénylurée, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 [0002] L'invention concerne également leur utilisation en tant que ligands mixtes $\alpha_2/5\text{-HT}_{2c}$.

[0003] Des composés présentant une structure de diphénylurée ont été décrits dans la demande JP 11130750 pour leurs caractères antagonistes sérotoninergiques, et dans la demande WO 9932436 pour leur utilisation comme inhibiteurs de R.A.F. Kinase.

10 [0004] Le cortex frontal joue un rôle essentiel dans les processus qui contrôlent les fonctions altérées dans les désordres psychiatriques. En particulier, il est maintenant admis que la perturbation de la transmission monoaminergique est fortement impliquée dans l'étiologie de ces différents troubles. Par exemple dans le cas de la dépression, l'activité monoaminergique est diminuée au niveau des régions corticolimbiques.

15 [0005] Parmi les différentes classes d'auto- et hétérorécepteurs de monoamines impliqués dans les mécanismes de régulation, les récepteurs α_2 -A.R. (Auto Récepteurs) et 5-HT_{2c} ont montré une importance capitale. Ces deux sous-types réceptoriels agissent dans le même sens en inhibant la transmission dopaminergique et adrénnergique. D'une part un rétrocontrôle est exercé par les récepteurs α_2 -A.R., sur les neurones noradrénnergiques (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 270, 958), et d'autre part, les récepteurs 5-HT_{2c} exercent un contrôle inhibiteur sur la transmission dopaminergique et noradrénnergique (Neuropharmacology, 1997, 36, 609).

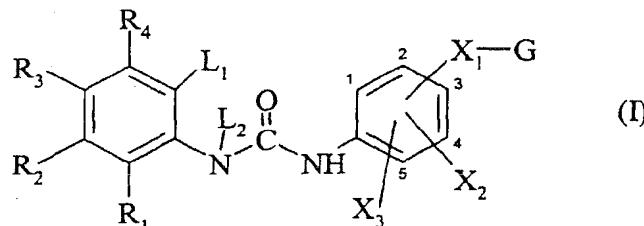
20 [0006] Des composés se liant à l'un ou l'autre de ces sous-types réceptoriels ont montré leur potentiel, par le passé, dans le traitement de plusieurs pathologies.

[0007] Ainsi le rôle bénéfique de composés antagonistes α_2 a été étudié dans le traitement des troubles cognitifs (J. Pharmacol., 1992, 6, 376), de la maladie de Parkinson (CNS Drugs, 1998, 10, 189), des troubles de la libido et des dysfonctionnements sexuels (J. Pharmacol., 1997, 11, 72). De la même façon des composés antagonistes des récepteurs 5HT_{2c} ont montré leur utilité dans le traitement des dysfonctionnements sexuels (réf. J. Pharmacol., ibid.) de la maladie de Parkinson (Drug News Perspect., 1999, 12, 477), mais aussi de l'anxiété (Br. J. Pharmacol., 1996, 117, 427) et de la schizophrénie (Neurosci. Lett., 1996, 181, 65).

25 [0008] Des composés possédant un caractère double d'antagonistes α_2 -A.R. et 5-HT_{2c} peuvent être d'une grande utilité pour les cliniciens, afin d'obtenir, avec l'administration d'un même composé, une action considérablement renforcée, par un effet de synergie, au niveau de la restauration de la neurotransmission. Ce type de composé présente de plus un avantage considérable par rapport à l'administration de deux produits différents.

30 [0009] Les composés de l'invention présentent une structure originale qui leur confère ce caractère d'antagonistes doubles $\alpha_2/5\text{-HT}_{2c}$ et sont donc utiles dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs, des troubles de la libido et des dysfonctionnements sexuels, des troubles du sommeil, de l'abus de drogue, et des troubles du comportement impulsif.

35 [0010] La présente invention concerne les composés de formule (I):



dans laquelle :

50 ✓ R₁, R₂, R₃, R₄ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxi, hydroxy, alkylthio, mercapto, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) ou carbamoyle,
55 ou bien pris deux à deux, forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, un cycle phényle ou un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

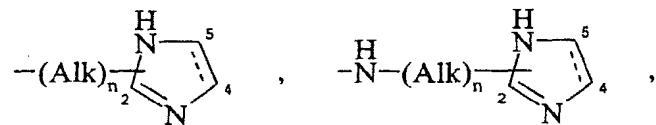
✓ L₁ et L₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement -CH₂-CH₂-

✓ X_1 , relié à la position 2 ou 3 du cycle aromatique, représente une liaison et dans ce cas X_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),
ou bien,

5 X₁ et X₂ forment ensemble un groupement cycloalkyle (C₄-C₇) avec deux carbones adjacents auxquels ils sont reliés en position 2, 3 ou 4 du cycle aromatique, dans lequel un ou deux groupements -CH₂- du cycle cycloalkyle sont éventuellement remplacés par un atome d'oxygène ou un groupement NH (éventuellement substitué par un groupement alkyle), et dans lequel un atome de carbone du groupement cycloalkyle est substitué par le groupement G,
10

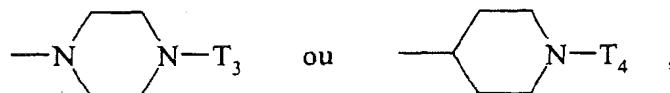
✓ X₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

15 ✓ G représente un groupement choisi parmi :



25 G₁

G₂



35 G₃

G₄

dans lesquels :

35 ✓ les pointillés indiquent la présence optionnelle d'une double liaison,

40 ✓ Alk représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu que lorsque G₁ ou G₂ contiennent un groupement imidazoline, le groupement Alk- est relié à la position 2 du cycle,

45 ✓ n vaut 0 ou 1,

✓ T₃ représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

50 ✓ T₄ représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,
étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy, linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, ou biphenyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique aromatique, ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant de 5 à 11 chaînons, et 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" associée aux groupements aryle, arylalkyle, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués sur la partie cyclique par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino

5

(éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou carbamoyle, étant entendu que les groupements hétéroaryl et hétéroarylalkyle peuvent en plus être substitués par un groupement oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10

[0011] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumrique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

15

[0012] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

[0013] Dans les composés préférés de formule (I), R₁ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène.

[0014] Dans les composés de formule (I), R₂ et R₃ sont avantageusement choisis parmi un atome d'halogène et un groupement alkyle.

20

[0015] Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X₁ est relié à la position 2 du cycle phényle.

[0016] Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₃ et R₄ forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés un cycle phényle lorsque L₁ et L₂ forment ensemble un groupement -CH₂-CH₂-.

25

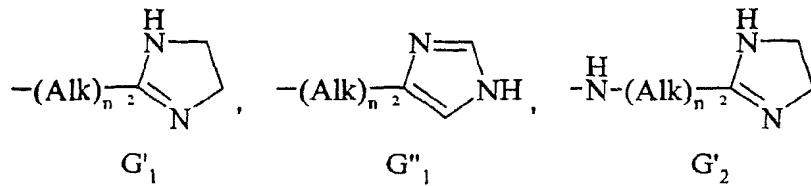
[0017] Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X₁ représente une liaison et X₂ représente un atome d'halogène, ou un groupement alkyle ou alkoxy.

[0018] Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X₃ représente un atome d'hydrogène.

[0019] Dans les composés préférés de formule (I), G sera avantageusement choisi parmi les groupements

25

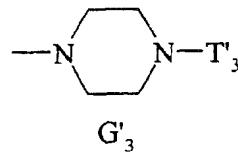
30



35

et

40



45

dans lequel T'3 sera plus particulièrement un groupement hétéroaryl éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué.

[0020] D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X₁ et X₂ forment ensemble avec les deux carbones en position 2 et 3 du cycle aromatique auxquels ils sont reliés, un groupement cycloalkyle (C₄-C₇), par exemple un groupement cyclopentyle.

50

[0021] Le groupement aryle préféré de l'invention est le groupement phényle.

[0022] Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer plus particulièrement les :

55

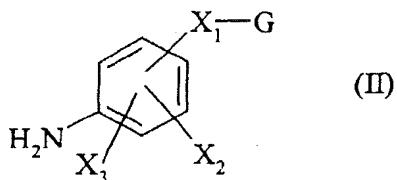
- ◆ N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl] urée,
- ◆ N-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phényl]-N-(3-chloro-4-méthylphényl)urée,
- ◆ N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)-indan-5-yl]urée,
- ◆ N-[3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl]-N-(3,4-diméthylphényl)urée,

[0023] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I).

[0024] Un procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine aromatique de formule (II) :

5

10

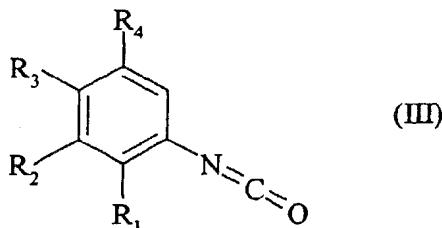


dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 et G sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un dérivé de formule (III) :

15

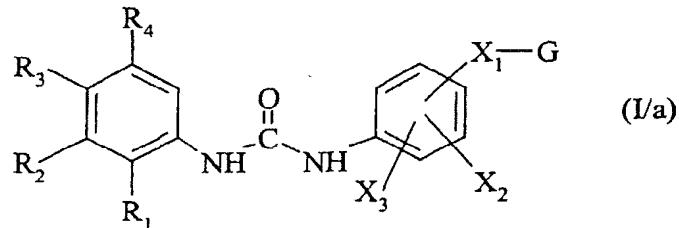
20

25



30

35



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 et G sont tels que définis précédemment,
étant entendu que l'isocyanate de formule (III) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus, par exemple à partir de l'acide carboxylique correspondant, par réaction avec l'azidure de sodium et réarrangement de l'acyle azide obtenu, composés de formule (I/a),

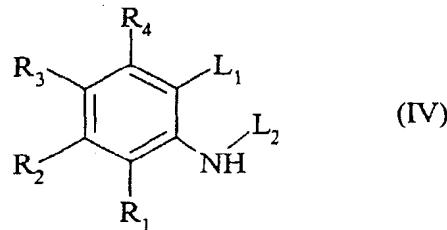
45

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50

[0025] Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (IV):

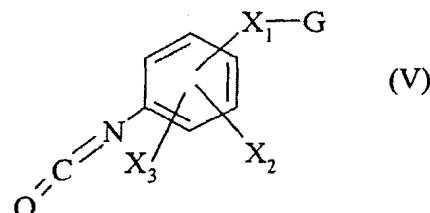
55



10

dans laquelle L₁, L₂, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I), que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (V) :

15

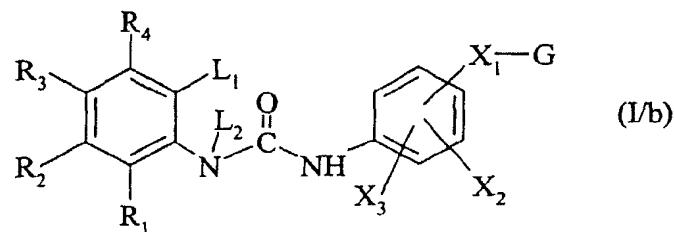


20

dans laquelle X₁, X₂, X₃ et G sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/b) :

25

30



35

40

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, X₁, X₂, X₃ et G sont tels que définis précédemment, étant entendu que l'isocyanate de formule (V) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus, notamment à partir de l'acide carboxylique correspondant, par réaction avec l'azidure de sodium et réarrangement de l'azidure d'acyle obtenu, composés de formule (I/b),

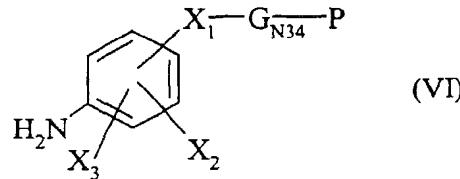
45

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50

[0026] Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (VI) :

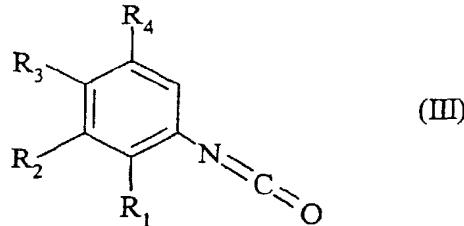
55



5 dans laquelle X_1 , X_2 , et X_3 sont tels que définis dans la formule (I), G_{N34} représente un groupement NH, ou un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, et P représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amine,
que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (III) :

5

10

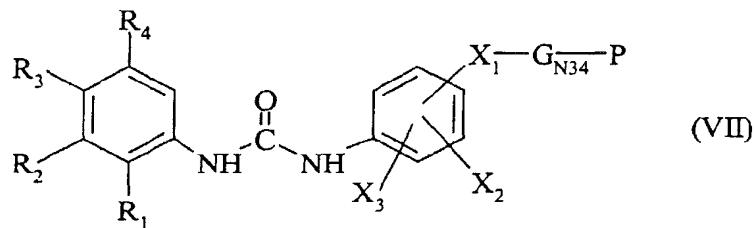


15

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (VII) :

20

25



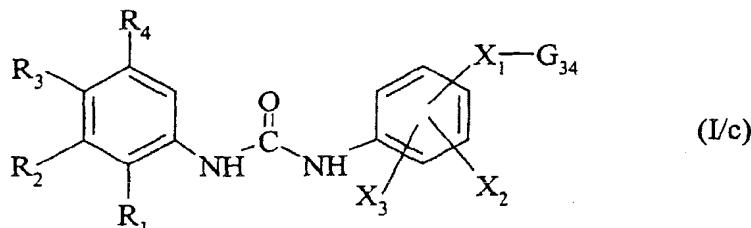
30 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , G_{N34} et P sont tels que définis précédemment,
composés de formule (VII).

35

- qui, lorsque G_{N34} représente un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, après déprotection éventuelle de la fonction amine, est soumis à une réaction de substitution en milieu basique, de façon à conduire au composé de formule (I/c) :

40

45

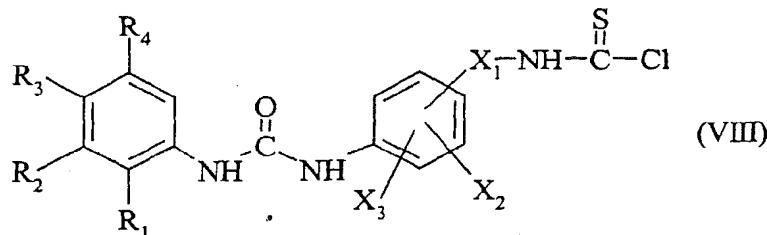


cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis précédemment et G_{34} représente un groupement G_3 ou G_4 tel que défini dans la formule (I),

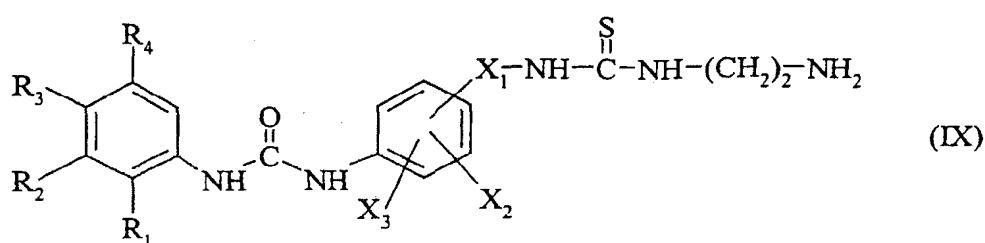
50 ou bien

- qui, lorsque G_{N34} représente un groupement NH, après déprotection éventuelle, est condensé sur le thiophosgène pour conduire au composé de formule (VIII) :

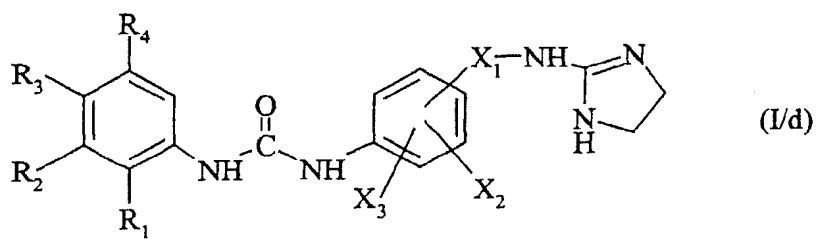
55



10 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis précédemment, qui est soumis à l'action de l'éthylènediamine pour conduire au composé de formule (IX) :



20 25 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis précédemment, composé de formule (IX) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I/d):



35 40 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/c) et (I/d),

45

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50 [0027] La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

[0028] Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

[0029] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

[0030] Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

[0031] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Préparation A : 3-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-ylméthyl)aniline

5 Stade 1 : 2-(3-Nitrobenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, chlorhydrate

[0032] Un mélange de 30,7 mmol (5 g) de 3-nitrophénylacetonitrile et de 30 mmol (7,2 g) de paratoluènesulfonate d'éthylènediamine est chauffé à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement à 20°C, le milieu est hydrolysé par 100 ml d'une solution aqueuse de soude 5M puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu obtenu est transformé en chlorhydrate par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 3-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-ylméthyl)aniline

15 [0033] Une solution de 22,7 mmol (5,5 g) du produit décrit au stade précédent dans un mélange de 100 ml d'éthanol et 10 ml d'eau, est agitée sous atmosphère d'hydrogène, en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 10 %. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, le milieu réactionnel est filtré et concentré pour conduire au produit attendu.

20 **Préparation B : 3-[1-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]aniline**

Stade 1 : 2-(3-Nitrophényl)propanenitrile

25 [0034] Un mélange de 62 mmol (10 g) de 3-nitrophénylacetonitrile, de 1,11 mol (100 g) de diméthylcarbonate et 3,1 mmol (0,43 g) de carbonate de potassium est chauffé à 170°C pendant 6 heures dans un autoclave. Après refroidissement, 200 ml de dichlorométhane sont ajoutés, et la phase organique est lavée par 100 ml d'eau puis par 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 pour conduire au produit attendu.

30 Stade 2 : 2-[1-(3-Nitrophényl)éthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

[0035] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

35 Stade 3 : 3-[1-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]aniline

[0036] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Préparation C : 3-[1-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1-méthylethyl]aniline

Stade 1 : 2-Méthyl-2-(3-nitrophényl)propanenitrile

45 [0037] A une solution, agitée vigoureusement, de 123 mmol (20 g) de 3-nitrophénylacetonitrile et de 369 mmol (46,5 g) de sulfate de diméthyle dans 200 ml de diméthylsulfoxyde, sont ajoutés 40 ml de soude à 50 %. Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par 2 l d'eau et extrait deux fois par 1 l d'éther éthylique. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées pour conduire au produit attendu.

50 Stade 2 : 2-[1-Méthyl-1-(3-nitrophényl)éthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

[0038] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

55 Stade 3 : 3-[1-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1-méthylethyl]aniline

[0039] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Préparation D : 4-Méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)anilineStade 1 : 4-(2-Méthylphényl)-1-pipérazinecarbaldéhyde

5 [0040] Sous agitation vigoureuse, 437 mmol (77 g) de 2-méthylphénylpipérazine sont ajoutées à une solution de 415 mmol (61,3 g) de trichloroacétaldéhyde dans 400 ml de dibutyléther. Le milieu réactionnel est porté à 80°C pendant 1 heure, et concentré après refroidissement pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 1-Méthyl-4-(2-méthylphényl)pipérazine

10 [0041] Une solution de 437 mmol (90 g) de dérivé décrit au stade précédent dans 400 ml de tétrahydrofurane est ajoutée à une suspension de 568 mmol (21,6 g) de tétrahydroaluminate de lithium dans 300 ml de tétrahydrofurane. La réaction est agitée 12 heures à 50°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par 52,5 ml d'eau, puis 48 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % et enfin par 88,5 ml d'eau. Le précipité formé est 15 filtré sur céléite, et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est repris dans 200 ml d'eau et extrait 3 fois par 250 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade 3 : 1-Méthyl-4-(2-méthyl-5-nitrophényl)pipérazine, chlorhydrate

20 [0042] A une solution de 347 mmol (100 g) d'hydrogénosulfate du composé décrit au stade précédent dans 500 ml d'acide sulfurique concentré, sont ajoutées 416 mmol (64 g) de nitrate de potassium en poudre. L'agitation est maintenue pendant 5 heures, et le milieu réactionnel est versé sur 1200 g de glace, puis neutralisé avec du carbonate de potassium solide et extrait 3 fois par 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées et concentrées 25 pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Stade 4 : 4-Méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)aniline

30 [0043] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Préparation E : 3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl] anilineStade 1 : 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-4-(3-nitrophényl) pipérazine

35 [0044] Une solution de 54,2 mmol (10 g) de 2-chlorométhyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, de 54,2 mmol (9,2 g) de 3-nitrophénylpipérazine et de 6 g d'hydrogénocarbonate de potassium dans 100 ml de méthyl-4-pentanone est chauffée à reflux pendant 72 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est repris dans 200 ml d'eau et extrait par 200 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 99/1/0,1, pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]aniline

45 [0045] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Préparation F : N³-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-méthyl-1,3-benzènediamineStade 1 : Chlorure de l'acide 2-méthyl-5-nitrophénylcarbamothioïque

50 [0046] 2,25 l d'eau sont ajoutés à une solution de 130 mmol (20 g) de 2-méthyl-5-nitroaniline dans 375 ml d'acide chlorhydrique concentré. A une température de 0°C, 162 mmol (19 g) de thiophosgène sont coulées en une seule fois. La réaction est agitée vigoureusement pendant 24 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré, puis repris dans l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : N-(2-Aminoéthyl)-N'-(2-méthyl-5-nitrophényl)thiourée

[0047] Une solution de 123 mmol (24 g) du composé décrit au stade précédent dans 1000 ml de toluène est chauffée à 60°C. On ajoute rapidement 246 mmol (8,27 ml) d'éthylènediamine, et le milieu est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase aqueuse est alcalinisée par la soude concentrée puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu.

10 Stade 3 : N-(2-Méthyl-5-nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amine

[0048] A une solution de 63 mmol (16,0 g) du composé décrit au stade précédent, est ajoutée, à 50°C, une solution chaude de 38,8 g d'hydroxyde de potassium dans 135 ml d'eau. Sous agitation vigoureuse, à 80°C, une solution chaude de 72,5 mmol (27,2 g) d'acétate de plomb dans 135 ml d'eau est ajoutée. Après 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le résidu est repris dans 100 ml d'eau, et le pH est ramené à 10. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au composé attendu.

20 Stade 4 : N³-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-méthyl-1,3-benzènediamine

[0049] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

25 Préparation G : N¹-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,3-benzènediamineStade 1 : N-(3-Nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amine

[0050] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F, stade 2, en utilisant comme produit de départ le 3-nitrophénylisothiocyanate.

30 Stade 2 : N¹-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,3-benzènediamine

[0051] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

35 Préparation H : 2-Méthoxy-5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)benzoyl azide

[0052] Une solution de 25 mmol (5,3 g) de dichlorophosphate de phényle dans 100 ml de dichlorométhane est ajoutée à une solution de 20 mmol (5 g) d'acide 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)benzoïque (décrit dans J. Med. Chem., 1994, 37, p.2255) et de 50 mmol (3,25 g) d'azidure de sodium dans 4,05 ml de pyridine. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, la phase organique est lavée par 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

45 EXEMPLE 1 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylméthyl)phényl]urée, chlorhydrate

[0053] Une solution de 4,7 mmol (1 g) du composé décrit dans la préparation A et de 4,7 mmol (0,79 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 50 ml de diméthylformamide est chauffée pendant 2 heures à 100°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu obtenu est repris dans 200 ml de dichlorométhane, et le précipité obtenu est filtré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 227-229°C

Microanalyse élémentaire : C₁₈H₁₉ClN₄O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé:	57,00	5,31	14,77	9,35

(suite)

	C	H	N	Cl
% Trouvé:	56,56	5,41	14,32	9,59

5

EXEMPLE 2 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)éthyl]phényl]urée, chlorhydrate

10 [0054] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 100-102°C

Microanalyse élémentaire : $C_{19}H_{21}ClN_4O$, HCl

15

	C	H	N	Cl
% Calculé:	58,02	5,64	14,24	9,01
% Trouvé :	58,07	5,95	13,55	8,91

EXEMPLE 3: N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-méthylethyl]phényl]urée, chlorhydrate

20 [0055] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 232-233°C

25

Microanalyse élémentaire : $C_{20}H_{23}ClN_4O$, HCl

30

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,97	5,94	13,75	8,70
% Trouvé :	58,32	6,11	13,13	9,11

EXEMPLE 4 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]urée, chlorhydrate

35 [0056] Un mélange de 13,6 mmol (3 g) de 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine et de 13,6 mmol (2,26 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 100 ml de toluène est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, et rincé deux fois à l'éther éthylique. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 96/4/0,4, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

40

Point de fusion : 206-208°C

Microanalyse élémentaire : $C_{20}H_{25}ClN_4O_2$, HCl

45

	C	H	N	Cl
% Calculé :	55,29	6,10	12,90	18,36
% Trouvé :	55,59	6,14	12,70	18,31

EXEMPLE 5 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[4-méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]urée, chlorhydrate

50 [0057] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation D.

Point de fusion : 229-231°C

Microanalyse élémentaire : $C_{20}H_{25}ClN_4O$, HCl

55

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,68	6,40	13,69	17,32
% Trouvé:	58,16	6,37	13,20	17,16

EXEMPLE 6: *N*-(3-Chloro-4-méthylphényle)-*N*-[3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényle]urée, chlorhydrate

[0058] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation E.

Point de fusion : 180-185°C

Microanalyse élémentaire : $C_{27}H_{29}ClN_4O_3$, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	57,30	5,53	9,90	18,79
% Trouvé:	57,36	5,55	9,63	18,85

EXEMPLE 7: *N*-(3-Chloro-4-méthylphényle)-*N*-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)-4-méthylphényle]urée, chlorhydrate

[0059] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation F.

Point de fusion : 252-254°C

Microanalyse élémentaire : $C_{18}H_{20}ClN_5O$, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé:	54,83	5,37	17,76	8,99
% Trouvé:	54,91	5,25	17,78	9,12

EXEMPLE 8 : *N*-(3-Chloro-4-méthylphényle)-*N*-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényle]urée, chlorhydrate

[0060] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation G.

Point de fusion : 180-185°C

Microanalyse élémentaire : $C_{17}H_{18}ClN_5O$, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	53,01	5,10	18,14	10,38
% Trouvé :	53,18	5,02	18,25	10,16

EXEMPLE 9 : *N*-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényle]-*N*-(3-chloro-4-méthylphényle)urée, chlorhydrate

Stade a : *N*-(3-Chloro-4-méthylphényle)-*N*'-(4-chloro-3-nitrophényle)urée

[0061] Une solution de 29,8 mmol (5 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 90 ml de toluène est chauffée à 70°C, et 29,8 mmol (5,15 g) de 4-chloro-3-nitroaniline sont coulées. La solution est portée à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à l'aide de glace, et le précipité formé est filtré puis rincé à l'éther éthylique pour conduire au produit attendu.

Stade b : *N*-(3-Amino-4-chlorophényle)-*N*'-(3-chloro-4-méthylphényle)urée

[0062] Une solution de 22,2 mmol (7,5 g) du composé décrit au stade précédent dans 80 ml d'un mélange méthanol/tétrahydrofurane est chauffée à 45°C en présence de nickel de Raney. En contrôlant la température, 33,3 mmol (1,61 ml) d'hydrate d'hydrazine sont ajoutées. La température est maintenue à 45°C pendant 30 minutes et 33,3 mmol (1,61 ml) d'hydrate d'hydrazine sont à nouveau ajoutées. Le milieu est agité 30 minutes à reflux. Après refroidissement, le catalyseur est filtré, et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est repris dans l'éther éthylique et lavé, pour conduire au produit attendu.

Stade c : Chlorure de l'acide 2-chloro-5-{{(3-chloro-4-méthylanilino)carbonyl] amino}phénylcarbamothioique}

[0063] A une suspension de 3,2 mmol (0,32 g) de carbonate de calcium dans un mélange de 15 ml de dichlorométhane et 2,2 ml d'eau, sont ajoutées 3,2 mmol (0,25 ml) de thiophosgène à 5°C. A cette même température, 3,2 mmol (1 g) du composé décrit au stade précédent en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées. Après addition de 4,25 mmol (0,36 g) d'hydrogénocarbonate de sodium, la réaction est agitée 15 minutes à température ambiante. Après filtration sur cérite, le filtrat est décanté et la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est repris dans l'éther éthylique et lavé pour conduire au produit attendu.

10

Stade d : N-[3-{{(2-Aminoéthyl)amino}carbothioyl]amino}-4-chlorophényl]-N'-(3-chloro-4-méthylphényl)urée

[0064] A une solution de 2,2 mmol (0,78 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 35 ml de toluène, chauffée à 60°C, sont ajoutées rapidement 4,4 mmol (0,27 ml) d'éthylène diamine. Le milieu réactionnel est porté à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 ml). La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude concentrée puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu.

15

Stade e : N-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phényl]-N'-(3-chloro-4-méthylphényl)urée

[0065] A une solution de 1,5 mmol (0,63 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 10 ml d'éthanol à 50°C, est ajoutée une solution chaude de 16,5 mmol (1,5 g) d'hydroxyde de potassium dans 5,5 ml d'eau. Sous agitation vigoureuse à 80°C, une solution chaude de 1,72 mmol (1,1 g) d'acétate de plomb dans 5,5 ml d'eau est ajoutée au milieu réactionnel. Après 30 minutes, le milieu est filtré sur cérite et le filtrat est concentré. Le résidu est repris dans 5 ml d'eau, le pH est amené à 10, et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

30

Point de fusion : 255-257°C

Microanalyse élémentaire : C₁₇H₁₇Cl₂N₅O, HCl

35

	C	H	N	Cl
% Calculé:	49,23	4,37	16,89	25,65
% Trouvé:	48,82	4,47	16,62	25,44

EXEMPLE 10 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl]urée, chlorhydrate

40

Stade a : tert-Butylate de l'acide 4-(5-{{(3-Chloro-4-méthylanilino)carbonyl] amino}-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinecarboxylique

45

[0066] Une solution de 34,4 mmol (10 g) de tert-butyrate de l'acide 4-(5-amino-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylique (décrit dans J. Med. Chem., 1999, p.202) et de 37,8 mmol (5,9 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 150 ml de toluène est chauffée 2 heures à reflux. Le milieu réactionnel est concentré, et le résidu est repris dans 200 ml d'acide chlorhydrique 4N, puis chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité formé est filtré et traité par une solution d'hydroxyde de sodium 2N pour régénérer la base correspondante.

50

Stade b : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl}urée

55

[0067] Une solution de 12,3 mmol (5 g) du produit décrit au stade précédent dans un mélange de 100 ml d'acétonitrile et 100 ml de diéthylcétone est chauffée 48 heures à reflux en présence de 12,3 mmol (2,3 g) de 2-chlorométhyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, de 1,3 g d'hydrogénocarbonate de potassium et de 100 mg d'iodure de potassium. Après refroidissement, le milieu est concentré et le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée, et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichloro-

5 méthane/méthanol/ammoniaque 97/3/0,3, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 193-197°C

Microanalyse élémentaire : $C_{28}H_{31}ClN_4O_4$, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé:	58,23	5,88	9,58	7,29
% Trouvé:	58,95	5,72	9,82	8,08

10

EXAMPLE 11 : 6-Chloro-5-fluoro-N-[4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]-1-indolinecarboxamide

[0068] Une solution de 10,9 mmol (3 g) du composé décrit dans la préparation H dans 100 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à 20°C, une solution de 10,9 mmol (1,9 g) de 6-chloro-5-fluoroindoline dans 200 ml de dichlorométhane est ajoutée, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, 95/5/0,5 pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 177-180°C

Microanalyse élémentaire : $C_{21}H_{24}ClFN_4O_2$

20

	C	H	N	Cl
% Calculé:	60,21	5,77	13,37	8,46
% Trouvé:	59,15	6,05	12,82	8,85

25

EXAMPLE 12 : N-[3-[4-(23-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl] phényl]-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxamide, dichlorhydrate

[0069] A une solution de 3,12 g de 1,2 dihydrobenzo[e]indole dans 300 ml de toluène sont ajoutés 20 ml d'une solution toluénique de phosgène à 20% en poids à 20°C. Après une heure à 50°C, le mélange est porté à 100°C avec bullage d'azote. On ajoute ensuite à 20°C une solution dans le toluène de 6 g du composé décrit dans la préparation E, puis on porte à 80°C 12 heures. Après traitement le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 99/1/0,1.

[0070] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 194-196°C

Microanalyse élémentaire : $C_{32}H_{32}N_4O_3,2HCl$

35

	C	H	N	Cl
% Calculé:	64,75	5,79	9,44	11,95
% Trouvé :	65,17	5,75	9,46	10,88

40

EXAMPLE 13 : 6-Chloro-5-fluoro-N-[3-[4-(23-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-phényl]-1,2,3-dihydroindolecarboxamide, dichlorhydrate

[0071] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 12 en remplaçant le 1,2 dihydrobenzo[e]indole par le 6-chloro-5-fluoro-2,3-dihydroindole.

Point de fusion : 202-204°C

Microanalyse élémentaire : $C_{28}H_{28}ClFN_4O_3,2HCl$

50

	C	H	N	Cl
% Calculé :	56,43	5,07	9,40	17,85
% Trouvé:	56,22	4,92	9,40	17,98

55

EXEMPLE 14 : *N*-(3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl)-*N*-(3,4-diméthylphényl)urée, dichlorhydrateStade 1 : 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylméthyl)-4-(2-méthoxy-5-nitrophényl)-pipérazine

[0072] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans la préparation E en remplaçant la 3-nitrophénylpipérazine par la 2-méthoxy 5-nitrophénylpipérazine.

Stade 2 : 3-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-4-méthoxy-phénylamine

[0073] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade 3 : *N*-(3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl)-*N*-(3,4-diméthylphényl)urée, dichlorhydrate

[0074] Le produit final est alors obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant la 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit au stade 2 de cet exemple et en remplaçant le 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate par le 3,4-diméthyl phénylisocyanate.

Point de fusion : 234-236° C

Microanalyse élémentaire : C₂₉H₃₄N₄O₄,2HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	60,52	6,30	9,73	12,32
% Trouvé:	60,50	6,23	9,79	12,12

EXEMPLE 15 : *N*-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-*N*-(3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxy-phényl)urée, chlorhydrate

[0075] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 14 en remplaçant le 3,4-diméthylphénylisocyanate par le 3-chloro-4-fluoro-phénylisocyanate.

Point de fusion : 120-130° C

Microanalyse élémentaire : C₂₇H₂₈ClFN₄O₄,HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	57,56	5,19	9,94	12,58
% Trouvé :	57,62	5,39	9,59	11,72

EXEMPLE 16 : *N*-(3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl] phényl)-*N*-(3,4-diméthylphényl)urée, chlorhydrate

[0076] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation E et en utilisant le 3,4-diméthylphénylisocyanate à la place du 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate.

Point de fusion : 228-230° C

Microanalyse élémentaire : C₂₈H₃₂N₄O₃,HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé:	66,07	6,53	11,01	6,96
% Trouvé:	65,80	6,50	10,96	7,37

EXEMPLE 17 : *N*-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-*N*-(3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl] phényl)urée, chlorhydrate

[0077] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-

3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation E et en utilisant le 3-chloro-4-fluorophénylisocyanate à la place du 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate.

Point de fusion : 132-136°C

Microanalyse élémentaire : C₂₆H₂₆ClFN₄O₃,HCl

5

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,54	5,10	10,50	13,29
% Trouvé :	58,40	5,47	10,02	12,61

10

EXEMPLE 18 : 6-Chloro-5-méthyl-N-[4[4-(23-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl]-1,2,3-dihydroindolecarboxamide, dichlorhydrate

[0078] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 12 en remplaçant le 1,2 dihydrobenzo[e]indole par le 6-chloro-5-méthyl-2,3-dihydroindole.

Point de fusion : 174-176°C

Microanalyse élémentaire : C₂₉H₃₁ClN₄O₃,2HCl

20

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,84	5,62	9,46	17,97
% Trouvé :	58,77	5,46	9,16	18,82

EXEMPLE 19 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)-indan-5-yl] urée, chlorhydrate

25

Stade 1 : 2-Bromo-1-indan-2-yl-éthanone

[0079] On additionne rapidement 10 g de brome pur à 0°C à une solution de 10 g de 2-acétyl indane dans 150 ml de méthanol anhydre. Après une heure à température ambiante, on ajoute 100 ml d'eau et on laisse sous agitation 12 heures. Après extraction, par 2 fois 200 ml d'éther éthylique, lavage de la phase organique par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis par de l'eau, le produit attendu est séché sur sulfate de magnésium et concentré.

30

Stade 2: 4-Indan-2-yl-1H-imidazole

[0080] On porte 30 minutes à 160°C un mélange de 5,2 g de 2-bromo-1-indan-2-yl-éthanone et 43,4 ml de formamide. On ajoute ensuite à température ambiante 40 ml d'eau, puis 40 ml d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est lavée à l'aide de dichlorométhane puis neutralisée par de l'ammoniaque. L'extraction par l'acétate d'éthyle conduit après évaporation en produit attendu.

40

Stade 3 : 4-(5-Nitro-indan-2-yl)-1H-imidazole

[0081] 5 g de 4-indan-2-yl-1H-imidazole sont dissous à 0°C dans 140 ml d'acide sulfurique pur puis on additionne par petites portions 1 équivalent de nitrate d'urée en poudre. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace, alcalinisé par de la lessive de soude et extrait à l'aide d'acétate d'éthyle. Après évaporation, on obtient le produit attendu.

45

Stade 4 : 2-(1H-Imidazol-4-yl)-indan-5-ylamine

[0082] Le chlorhydrate du produit obtenu au stade 3 est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 %, dans l'éthanol. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

50

Stade 5 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-[2-(1H-imidazol-4-yl)-indan-5-yl] urée, chlorhydrate

[0083] On chauffe 2 heures à 100°C un mélange de 5,3 g du chlorhydrate du produit obtenu au stade 4, 3,8 g de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate et 150 ml de diméthylformamide. Après évaporation ensuite du solvant et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 97/3/0,3.

[0084] Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 235-237°C

Microanalyse élémentaire : C₂₀H₁₉ClN₄O, 1HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	59,56	5,00	13,89	17,58
% Trouvé :	58,95	5,17	13,36	17,01

EXEMPLE 20 : N-[2-(1H-Imidazol-4-yl)indan-5-yl]-N-(4-méthylsulfanylphényle) urée, chlorhydrate

[0085] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 19 en remplaçant le 3-chloro-4-méthylphénylesiocyanate par le 4-méthylthiophénylesiocyanate.

Point de fusion : 243-245°C

Microanalyse élémentaire : C₂₀H₂₀N₄OS, HCl

	C	H	N	Cl	S
% Calculé :	59,92	5,28	13,97	8,84	8,00
% Trouvé :	59,72	5,32	13,26	8,56	7,73

EXEMPLE 21 : N-(3,4-Diméthylphényle)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)-indan-5-yl]urée, chlorhydrate

[0086] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 19 en remplaçant le 3-chloro-4-méthylphénylesiocyanate par le 3,4-diméthylphénylesiocyanate.

Point de fusion : 232-234°C

Microanalyse élémentaire : C₂₁H₂₂N₄O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	65,88	6,05	14,63	9,26
% Trouvé :	65,47	6,30	14,29	9,29

EXEMPLE 22 : N-(3-Chloro-4-méthylphényle)-N-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoliny]urée, chlorhydrate

Stade 1 : 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

[0087] On porte 12 heures à reflux un mélange de 10 g de 7-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoline, 13,7 g d'iodhydrate de 2-méthylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole et 100 ml de méthanol. Par addition d'éther éthylique, un précipité se sépare. Il est repris dans l'eau, neutralisé à l'aide d'hydroxyde de sodium et extrait par le dichlorométhane.

Stade 2 : 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinolin-7-ylamine

[0088] On additionne à 40°C 2 ml d'hydrate d'hydrazine à une suspension de 2 g de chlorhydrate du produit obtenu au stade un et 2 g de nickel de Raney dans 50 ml d'éthanol. Après 2 heures à 50°C, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé.

Stade 3 : N-(3-Chloro-4-méthylphényle)-N-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoliny]urée, chlorhydrate

[0089] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 5 de l'exemple 19.

Point de fusion : 237-239°C

Microanalyse élémentaire : C₂₀H₂₂ClN₅O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	57,09	5,47	16,65	16,89
% Trouvé :	57,41	5,51	16,32	16,74

EXEMPLE 23 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phényl]urée, chlorhydrate**Stade 1 : (3-Nitrophényl)-acétaldéhyde**

5 [0090] On porte 6 heures à reflux un mélange de 10 g de 2-(3-nitrophényl)éthanol, 25,1 g de 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxyde et 300 ml de tétrahydrofurane. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade 2 : 2-(3-Nitro-phényl)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-éthanol

10 [0091] On coule à température ambiante 4,2 ml de bromure d'éthyle magnésium 3M sur 5,48 g de 4-iodo-1-trityl-1H-imidazole en solution dans 30 ml de dichlorométhane. Après 1 heure, 1 g du produit obtenu au stade 1 est coulé en solution dans 20 ml de dichlorométhane. Après hydrolyse par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec du dichlorométhane, puis lavage de la phase organique à l'eau, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane/méthanol 98/2.

Stade 3 : 4-[2-(3-Nitrophényl)vinyl]-1H-imidazole

20 [0092] On porte 5 heures à reflux un mélange de 12,25 g du produit obtenu au stade 2, 1 g d'acide paratoluénésulfonique et 200 ml de toluène. Après retour à température ambiante, lavage de la solution toluénique par une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N, puis par de l'eau, séchage sur sulfate de magnésium et concentration, on obtient le produit attendu.

Stade 4 : 4-[2-(3-Nitrophényl)vinyl]-1H-imidazole

25 [0093] On chauffe 2 heures au reflux un mélange de 11g du produit obtenu au stade 3, 6 ml d'acide chlorhydrique concentré et 150 ml de méthanol. Le solvant est concentré et le résidu repris dans un mélange isopranol/éther éthylique. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité formé.

Stade 5 : 3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)-éthyl]phénylamine

30 [0094] Le chlorhydrate du produit obtenu au stade 4 est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 %, dans l'éthanol à 90 %. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade 6 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phényl]urée, chlorhydrate

[0095] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 5 de l'exemple 19.

Point de fusion : 237-239° C

40 *Microanalyse élémentaire : C₁₉H₁₉ClN₄O, HCl*

	C	H	N	Cl
% Calculé:	58,32	5,15	14,32	18,12
% Trouvé:	58,40	5,13	13,97	18,35

EXEMPLE 24 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-éthyl]phényl]urée, chlorhydrate**Stade 1 : 3-(3-Nitrophényl)-acrylonitrile**

50 [0096] On coule à 0°C 75,5 g de diéthylcyanométhylphosphonate en solution dans le tétrahydrofurane sur une suspension d'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes de contact à température ambiante, on coule 56 g de 3-nitrobenzaldéhyde en solution dans le tétrahydrofurane. Après 1 heure on hydrolyse avec 300 ml d'eau, puis le solvant est concentré. Après extraction avec du dichlorométhane, lavage de la phase organique à l'eau, séchage sur sulfate de magnésium et concentration, le précipité est repris par de l'éther éthylique, et filtré.

Stade 2 : 3-(3-Nitrophényl)-propionitrile

[0097] Dans une bombe, on introduit 3 g du produit obtenu au stade 1, 1,59 g de chlorure de tris-(triphenylphosphine)-rhodium(I) et 90 ml de benzène. L'ensemble est chauffé 5 heures sous 5 bars d'hydrogène à 40°C. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant le dichlorométhane.

Stade 3 : 2-[2-(3-Nitrophényl)-éthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

[0098] On chauffe 2 heures à 160°C 1 g du produit obtenu au stade 2 avec 1,32 g de paratoluénésulfonate d'éthylénediamine. On ajoute, ensuite, une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N, et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Stade 4 : 3-[2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-éthyl]-phénylamine

[0099] Le chlorhydrate du produit obtenu au stade 3 est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 %, dans l'éthanol à 90 %. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade 5 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-{3-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-éthyl]phényl}urée, chlorhydrate

[0100] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 5 de l'exemple 19.

Point de fusion : 212-214°C

Microanalyse élémentaire : C₁₉H₂₁ClN₄O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,02	5,64	14,24	18,03
% Trouvé :	57,88	5,69	13,98	17,93

EXEMPLE 25 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[8-(1H-imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenyl]urée, chlorhydrateStade 1 : Trifluorométhanesulfonic acid 7-nitro-3,4,4a,8a-tétrahydro-naphthalen-1-yl ester

[0101] Sur une solution de 10 g de 7-nitrotétralone et 11,8 g de 2,6-di-terbutyl-4-méthylpyridine dans 365 ml de dichlorométhane, on coule à 0°C, 9,8 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après 24 heures à température ambiante, concentration à sec puis reprise du résidu dans 200 ml de pentane au reflux 30 minutes, le précipité formé est filtré. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Stade 2 : 4-(7-Nitro-3,4,4a,8a-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-1-trityl-1H-imidazole

[0102] On coule à température ambiante 15,34 ml de bromure d'éthyle magnésium 3M sur 16,74 g de 4-iodo-1-trityl-1H-imidazole en solution dans 250 ml de tétrahydrofurane. Après 1 heure, on coule 76,6 ml d'une solution 1N de chlorure de zinc dans l'éther éthylique. Après 1 heure de contact 12,4 g du produit obtenu au stade 1 en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane et 2,22 g de tétrakis(triphenylphosphine)palladium (0) sont ajoutés et l'ensemble est porté au reflux. Après hydrolyse par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20.

Stade 3 : 8-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-2-ylamine

[0103] 7,7 g du produit obtenu au stade 2 sont agités sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10%, dans un mélange de méthanol/tétrahydrofurane. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante

Stade 4 : 8-(1H-Imidazol-4-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-2-ylamine

5 [0104] On chauffe 2 heures au reflux un mélange de 7,7 g du produit obtenu au stade 3, 4,2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml de méthanol. Après concentration du solvant, le résidu est repris dans un mélange isopranol/éther éthylique. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité.

Stade 5 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-(8-(1H-imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenyl)urée, chlorhydrate

10 [0105] On chauffe 3 heures au reflux un mélange de 0,7 g du produit obtenu au stade 4, 0,55 g de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate et 50 ml de toluène. Le précipité est alors filtré. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 255-257°C

Microanalyse élémentaire : C₂₁H₂₁CIN₄O,1HCl

15

	C	H	N	Cl
% Calculé :	60,44	5,31	13,42	16,99
% Trouvé :	60,28	5,41	13,02	17,20

20 **EXEMPLE 26 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[7-(1H-imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenyl]urée, chlorhydrate**

Stade 1 : 7-Nitro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one

25 [0106] On dissout à 0°C 100 g de 2 téralone dans 460ml d'acide sulfurique pur et on additionne par petites portions 84,6 g de nitrate de potassium en poudre. Le mélange est ensuite versé sur de la glace, et extrait à l'aide de dichlorométhane. Après évaporation du solvant et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/tétrahydrofurane 90/10.

30 **Stade 2 : Trifluorométhanesulfonic acid 7-nitro-3,4-dihydro-naphthalen-2-yl ester**

[0107] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 1 de l'exemple 25 en remplaçant la 7 nitrotétralone par 14,3 g du produit obtenu au stade 1.

35 **Stade 3 : 4-(7-Nitro-3,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-1-trityl-1H-imidazole**

[0108] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 2 de l'exemple 25 en remplaçant le trifluorométhanesulfonic acid 7-nitro-3,4,4a,8a-tétrahydro-naphthalen-1-yl ester par 11,2 g du produit obtenu au stade 2.

40

Stade 4 : 7-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylamine

45 [0109] 5,5 g du produit obtenu au stade 3 sont agités sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 %, dans un mélange de méthanol/tétrahydrofurane. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade 5 : 7-(1H-Imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylamine

50 [0110] On chauffe 2 heures au reflux un mélange de 5,5 g du produit obtenu au stade 4, 3,8 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml de méthanol. Après concentration du solvant et le résidu est repris dans un mélange acétone/éther éthylique. Le précipité est filtré et conduit au produit attendu.

Stade 6 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-(7-(1H-imidazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenyl)urée, chlorhydrate

55 [0111] On chauffe 3 heures au reflux un mélange de 0,9 g du produit obtenu au stade 4, 0,71 g de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate et 70 ml de toluène. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol/méthanol. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 206-208°C

Microanalyse élémentaire : C₂₁H₂₁CIN₄O₁HCl

5

	C	H	N	Cl
% Calculé:	60,44	5,31	13,42	16,99
% Trouvé:	59,84	5,17	13,06	16,88

EXEMPLE 27 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-(4-(1H-imidazol-4-yl)-chroman-6-yl)urée, chlorhydrate

10 Stade 1 : 6-Nitrochroman-4-one

[0112] On additionne à -35°C 60 g de 4-chromanone par petite portion sur 385 ml d'acide nitrique à 90 %. On verse sur de la glace, puis on extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé.

15

Stade 2 : Trifluorométhanesulfonic acid 6-nitro-2H-chromen-4-yl ester

[0113] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 1 de l'exemple 25 en remplaçant la 7-nitrotétralone par 20 g du produit obtenu au stade 1.

20

Stade 3 : 4-(6-Nitro-2H-chromen-4-yl)-1-trityl-1H-imidazole

[0114] Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit au stade 2 de l'exemple 25 en remplaçant le trifluorométhanesulfonic acid 7-nitro-3,4,4a,8a-tétrahydro-naphthalen-1-yl ester par 11,1 g du produit obtenu au stade 2.

25

Stade 4 : 4-(1H-Imidazol-4-yl)-chroman-6-ylamine

[0115] Le chlorhydrate du produit obtenu au stade 3 est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 %, dans l'éthanol. Après filtration et concentration du solvant le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade 5 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-[4-(1H-imidazol-4-yl)-chroman-6-yl]urée, chlorhydrate

35 [0116] On chauffe 2 heures au reflux un mélange de 0,76 g du produit obtenu au stade 4, 0,59 g de 3-chloro-4-méthylphénylescyanate et 70 ml de toluène. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol/méthanol. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : >260°C

Microanalyse élémentaire : C₂₀H₁₉CIN₄O₂,1HCl

40

	C	H	N	Cl
% Calculé:	57,29	4,81	13,36	16,91
% Trouvé:	56,83	4,98	12,96	16,63

45

[0117] Les exemples 28 à 30 ont été préparés selon les procédés décrits précédemment.

EXEMPLE 28 : N-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-chroman-6-yl]-1,2-dihydro-3H-benzo[e] indole-3-carboxamide

50 EXEMPLE 29 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[3-(1H-imidazol-4-yl)-chroman-6-yl]urée

EXEMPLE 30 : N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoliny]urée

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

55

EXEMPLE A : Test des érections péninnes chez le rat

[0118] Le test permet d'évaluer la capacité d'agents pharmacologiques à inhiber les érections péninnes provoquées

par l'administration d'un agoniste sélectif 5-HT_{2c}, le RO 60-0175.

5 [0119] Des rats mâles de souche Wistar pesant 120-140 g le jour de l'expérience, sont placés individuellement dans des boîtes d'observation en plexiglass, juste après avoir reçu le composé à tester ou le véhicule. Trente minutes plus tard, les animaux reçoivent le RO 60-0175 (1,25 mg/kg, sous-cutané) et le nombre d'érections effectuées lors des 30 minutes suivantes est comptabilisé.

10 [0120] *Résultats* : Il apparaît que les composés de l'invention sont capables d'inhiber les érections péninnes provoquées par l'administration de l'agoniste sélectif 5-HT_{2c}. Ils possèdent donc un caractère antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT_{2c}. A titre d'exemple le composé de l'exemple 6 possède une concentration inhibitrice 50 (IC₅₀) de 0,7 mg/kg.

EXAMPLE B : Test d'agressivité induite par isolement chez la souris

15 [0121] Les animaux utilisés sont des souris mâles CD-1. Dès leur arrivée, les souris sont isolées en cages individuelles avec nourriture et boisson à volonté. Après une période d'un mois d'isolement, des couples de souris stables en agressivité sont sélectionnés en observant, lorsqu'elles sont mises en présence, la latence, le nombre et la durée des attaques.

20 [0122] Le test a lieu une fois par semaine. Le jour du test chaque souris du couple (résidente et intruse) reçoit une injection sous-cutanée du véhicule (animaux contrôles) ou de produit à tester (animaux traités) à un volume de 10 ml/kg. Après 30 minutes, la souris intruse est introduite dans la cage de la souris résidente. La latence de la première attaque, le nombre et la durée des attaques sont alors mesurées pendant une période de trois minutes.

Un produit est considéré comme spécifiquement antiagressif lorsqu'il diminue le nombre et la durée des attaques à des doses non sédatives.

25 [0123] *Résultats* : Il apparaît que les composés de l'invention diminuent de façon significative le nombre et la durée des attaques. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 possède une dose inhibitrice 50 (ID₅₀) de 2,5 mg/kg (administration sous cutanée).

EXAMPLE C : Test d'enfouissement des billes chez la souris

30 [0124] Le test permet d'évaluer la capacité d'agents pharmacologiques à inhiber le comportement spontané d'enfouissement de billes chez la souris, cette inhibition étant prédictive d'actions antidépressive et/ou anti-impulsive.

[0125] Des souris mâles de souche NMRI pesant 20 à 25 g le jour de l'expérience, sont placées individuellement dans des boîtes en macrolon contenant 5 cm de sciure et recouvertes par une plaque en plexiglass perforée. Vingt-quatre billes en verre "oeil de chat" sont réparties régulièrement sur la sciure à la périphérie de la boîte. Au terme de 30 minutes d'exploration libre, les animaux sont retirés de la boîte et le nombre de billes enfouies est comptabilisé.

35 [0126] *Résultats* : Il apparaît que les composés de l'invention inhibent le comportement spontané d'enfouissement de billes chez la souris. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 possède une dose efficace 50 (ED₅₀) de 0,4 mg/kg.

EXAMPLE D : Détermination de l'affinité pour les récepteurs α_2 adrénnergiques chez le rat

40 [0127] L'affinité a été déterminée par des expériences de compétition avec le [³H]-RX 821,002. Les membranes sont préparées à partir de cortex cérébral de rat et incubées en triple avec 0,4 nM de [³H]-RX 821,002 et le composé à tester dans un volume final de 1,0 ml, pendant 60 minutes à 22°C. Le tampon d'incubation contient 50 nM de TRIS-HCl (pH 7,5), 1 mM de EDTA et 100 μ M de GppNHp. La fixation non spécifique est déterminée avec 10 μ M de phentolamine.

45 [0128] *Analyse de données* : A la fin de l'incubation, le milieu d'incubation est filtré au travers de filtres WHATMAN GF/B imprégnés avec 0,1 % de polyéthylénimine et lavé trois fois avec 5 ml de tampon refroidi. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par comptage du liquide de scintillation. Les isothermes de binding sont analysées par régression non-linéaire.

[0129] *Résultats* : Les composés de l'invention montrent une activité antagoniste spécifique des récepteurs α_2 -adrénnergiques avec, par exemple pour le composé de l'Exemple 6 un pKi de 6,7.

EXAMPLE E : Composition Pharmaceutique

[0130] Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

55 Composé de l'exemple 6	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g

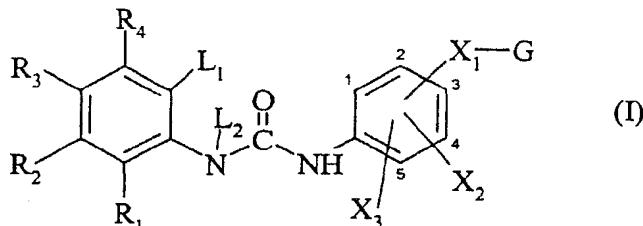
(suite)

Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

5

Revendications

10 1. Composés de formule (I):



dans laquelle :

25 R_1, R_2, R_3, R_4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, alkythio, mercapto, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) ou carbamoyle,

30 ou bien pris deux à deux, forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, un cycle phényle ou un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

✓ L_1 et L_2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement $-CH_2-CH_2-$,

35 ✓ X_1 , relié à la position 2 ou 3 du cycle aromatique, représente une liaison et dans ce cas X_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

ou bien,

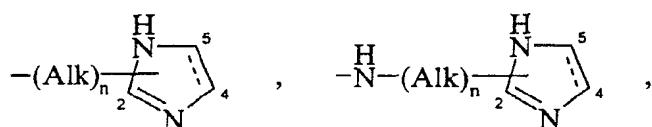
40 X_1 et X_2 forment ensemble un groupement cycloalkyle (C_4-C_7) avec deux carbones adjacents auxquels ils sont reliés en position 2, 3 ou 4 du cycle aromatique, dans lequel un ou deux groupements $-CH_2-$ du cycle cycloalkyle sont éventuellement remplacés par un atome d'oxygène ou un groupement NH (éventuellement substitué par un groupement alkyle) et dans lequel un atome de carbone du groupement cycloalkyle est substitué par le groupe G ,

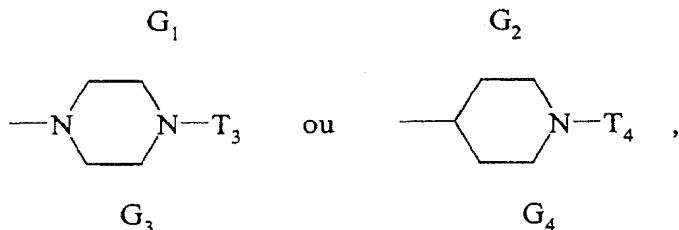
45

✓ X_3 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

50 ✓ G représente un groupement choisi parmi :

55





5

10

dans lesquels :

- ✓ les pointillés indiquent la présence optionnelle d'une double liaison,
- ✓ Alk représente un groupement alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu que lorsque G_1 ou G_2 contiennent un groupement imidazoline, le groupement Alk- est relié à la position 2 du cycle,
- ✓ n vaut 0 ou 1,
- ✓ T_3 représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryl éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,
- ✓ T_4 représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryl éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy, linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, ou biphenyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique aromatique, ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant de 5 à 11 chaînons, et 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" associée aux groupements aryle, arylalkyle, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués sur la partie cyclique par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou carbamoyle, étant entendu que les groupements hétéroaryle et hétéroarylalkyle peuvent en plus être substitués par un groupement oxo,

45 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels L_1 et L_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels L_1 et L_2 forment ensemble un groupement $-CH_2-CH_2-$, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

55 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 et R_3 sont choisis parmi un atome d'halogène et un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X_1 est relié à la position 2 du cycle phényle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

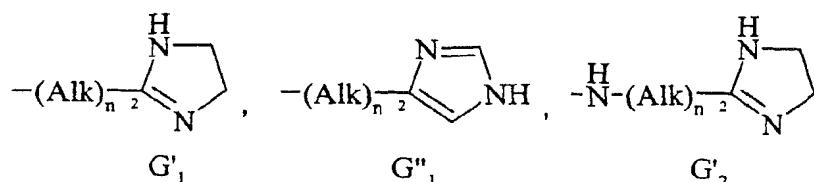
10 7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X_1 représente une liaison et X_2 représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X_3 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

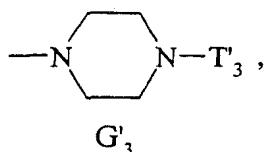
20 9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 et R_4 forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés un cycle phényle et L_1 et L_2 forment ensemble un groupement $-CH_1-CH_2-$, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels G est choisi parmi les groupements

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels G est choisi parmi les groupements



et



, dans lequel T'3 sera particulièrement un groupement hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

50 11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X_1 et X_2 forment ensemble avec les deux carbones en position 2 et 3 du cycle aromatique auxquels ils sont reliés, un groupement cycloalkyle (C_4 - C_7), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

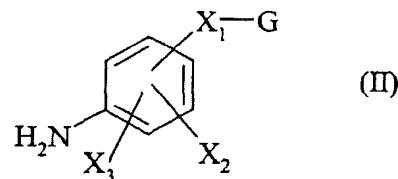
55 12. Composé de formule (I) qui est le N -(3-chloro-4-méthylphényl)- N' -{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl}urée, ses énantiomères, diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

55 13. Composé de formule (I) qui est le N -[4-chloro-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino) phényl]- N' -(3-chloro-4-méthylphényl)urée, ses énantiomères, diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

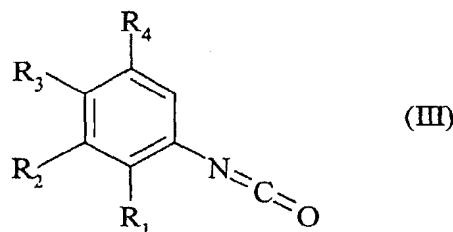
14. Composé de formule (I) qui est le *N*-(3-chloro-4-méthylphénol)-*N'*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)-indan-5-yl]urée, ses énantiomères, diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 15. Composé de formule (I) qui est le *N*-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phénol}-*N'*-(3,4-diméthylphénol)urée, ses énantiomères, diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

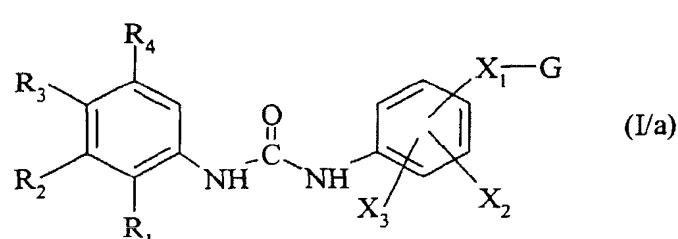
10 16. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ une amine aromatique de formule (II) :



20 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 et G sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un dérivé de formule (III) :



30 35 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a):

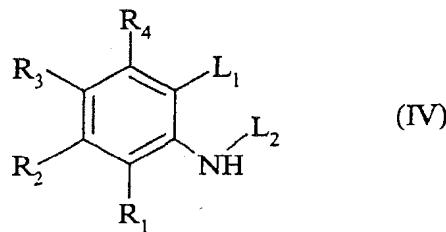


45 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 et G sont tels que définis précédemment,
étant entendu que l'isocyanate de formule (III) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus,

50 composés de formule (I/a),

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

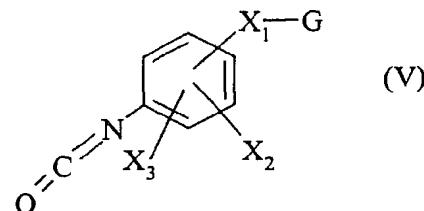
55 17. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (IV) :



10

dans laquelle L₁, L₂, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I), que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (V) :

15

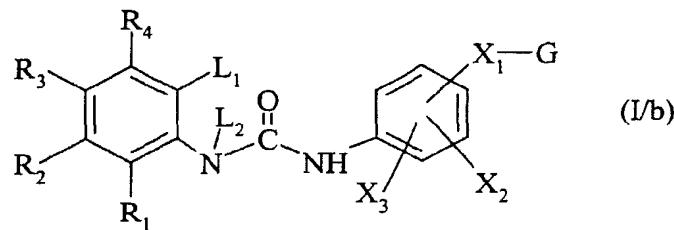


20

dans laquelle X₁, X₂, X₃ et G sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/b) :

25

30



35

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, X₁, X₂, X₃ et G sont tels que définis précédemment, étant entendu que l'isocyanate de formule (V) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus, composés de formule (I/b),

40

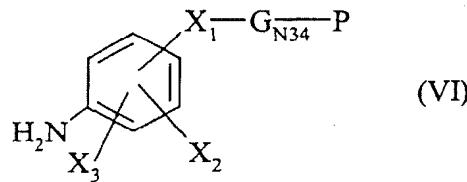
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

45

18. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (VI) :

50

55

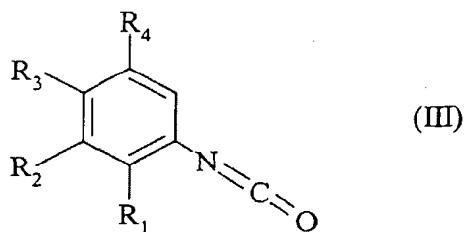


dans laquelle X₁, X₂, et X₃ sont tels que définis dans la formule (I), G_{N34} représente un groupement NH, ou

un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, et P représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amine,
que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (III) :

5

10

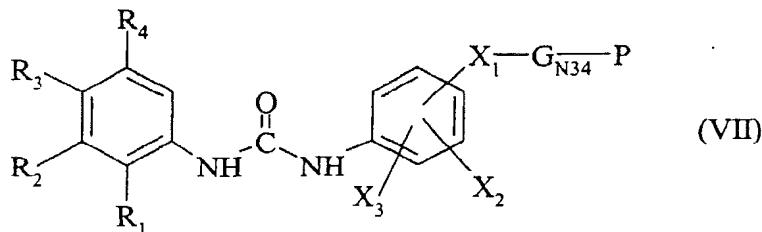


15

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (VII) :

20

25



30

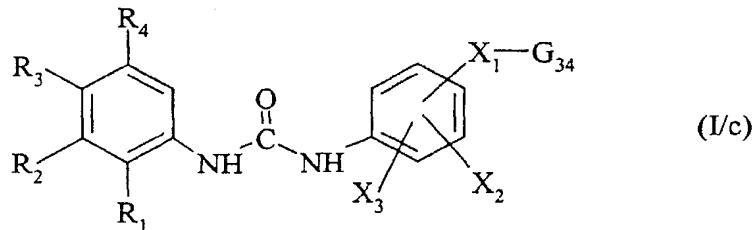
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃, G_{N34} et P sont tels que définis précédemment,
composés de formule (VII),

35

- qui, lorsque G_{N34} représente un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, après déprotection éventuelle de la fonction amine, est soumis à une réaction de substitution en milieu basique, de façon à conduire au composé de formule (I/c) :

40

45



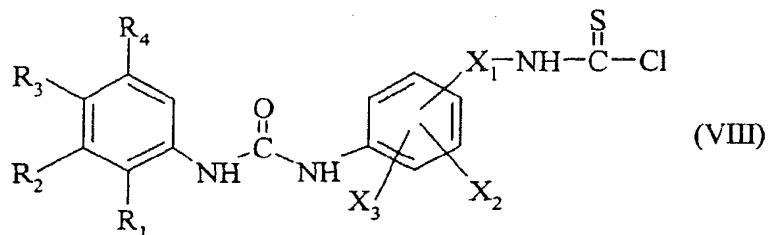
50

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃ sont tels que définis précédemment et G₃₄ représente un groupement G₃ ou G₄ tel que défini dans la formule (I),

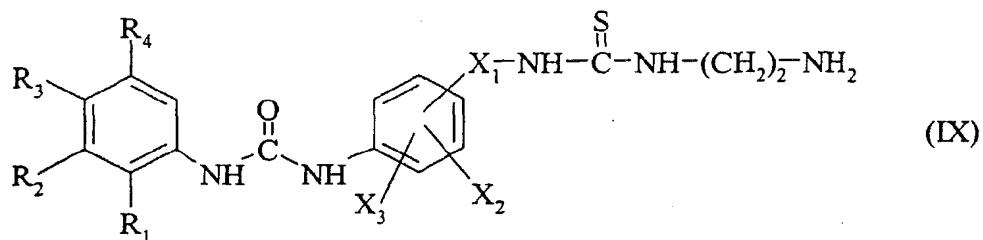
ou bien

55

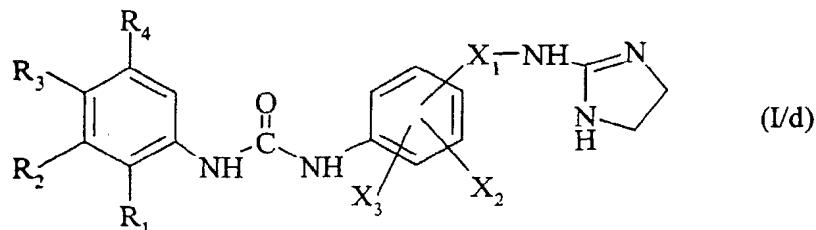
- qui, lorsque G_{N34} représente un groupement NH, après déprotection éventuelle, est condensé sur le thiophos-gène pour conduire au composé de formule (VIII) :



10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis précédemment, qui est soumis à l'action de l'éthylènediamine pour conduire au composé de formule (IX):



20 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis précédemment, composé de formule (IX) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I/d):



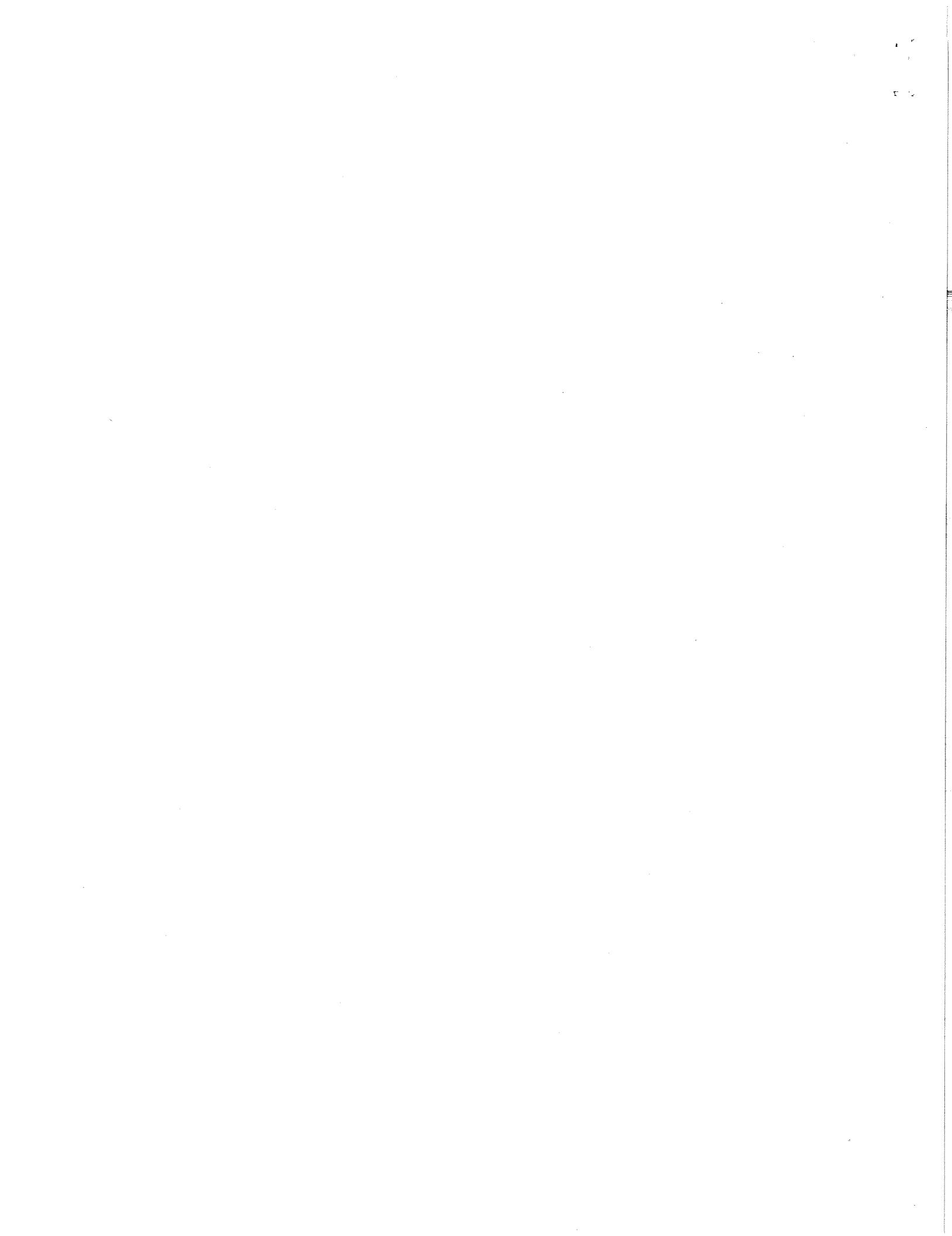
30 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis précédemment.

35 40 composés de formule (I/c) et (I/d),

45 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
 que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

49. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

50. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 19 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 utiles dans la préparation de médicaments utiles comme antagonistes double $\alpha_2/5-HT_{2c}$, dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs, des troubles de la libido, et des dysfonctionnements sexuels, des troubles du sommeil, de l'abus de drogue, et des troubles du comportement impulsif.



(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 170 288 A3

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(88) Date de publication A3:
16.01.2002 Bulletin 2002/03

(51) Int Cl.7: C07D 233/24, C07D 295/12,
C07D 319/20, C07D 233/50,
C07D 209/08, C07D 405/12,
C07D 401/04, C07D 405/04

(43) Date de publication A2:
09.01.2002 Bulletin 2002/02

(21) Numéro de dépôt: 01401712.3

(22) Date de dépôt: 29.06.2001

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

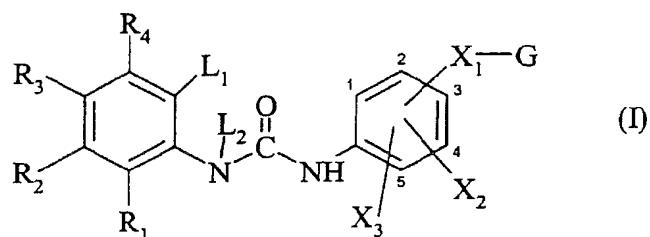
(30) Priorité: 29.06.2000 FR 0008378

(71) Demandeur: LES LABORATOIRES SERVIER
92200 Neuilly sur Seine (FR)

(72) Inventeurs:
• Lavielle, Gilbert
78170 La Celle Saint Cloud (FR)
• Muller, Olivier
95300 Ennery (FR)
• Millan, Mark
78230 Le Pecq (FR)
• Dekeyne, Anne
78470 Saint Remy Les Chevreuses (FR)
• Brocco, Mauricette
75003 Paris (FR)

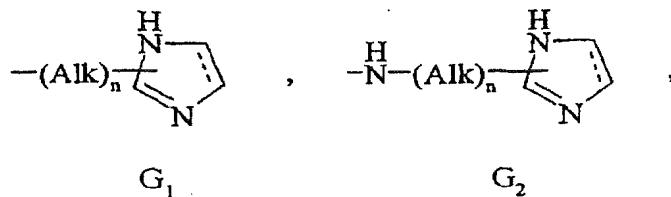
(54) Dérivés de diphenylurée et leur utilisation en tant qu'antagonistes alpha2/5-HT2c

(57) Composé de formule (I) :

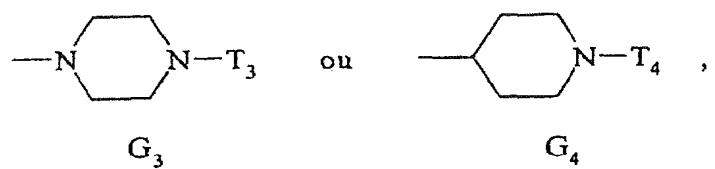


dans laquelle :

- ✓ L₁ et L₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement -CH₂-CH₂-,
- ✓ G représente un groupement choisi parmi:



EP 1 170 288 A3





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 01 40 1712

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	WO 95 06044 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2 mars 1995 (1995-03-02) * page 7, ligne 36 - page 8, ligne 12; exemples 7,8 *	1,2,19	C07D233/24 C07D295/12 C07D319/20 C07D233/50 C07D209/08
X	WO 98 24785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 juin 1998 (1998-06-11) * page 1; revendications *	1,2,19	C07D405/12 C07D401/04 C07D405/04
A	WO 96 11930 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 25 avril 1996 (1996-04-25) * page 6, ligne 24 - ligne 33; revendication 1 *	1,2,19	
A	WO 95 01976 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 19 janvier 1995 (1995-01-19) * page 7, ligne 16 - ligne 24; revendication 1 *	1,2,19	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)			
C07D A61K A61P			
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p>			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	13 novembre 2001	Van Bijlen, H	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : anté-re-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 01 40 1712

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-11-2001

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9506044	A	02-03-1995	DE DE WO EP JP US	69411176 D1 69411176 T2 9506044 A1 0714389 A1 9504004 T 5905080 A	23-07-1998 12-11-1998 02-03-1995 05-06-1996 22-04-1997 18-05-1999
WO 9824785	A	11-06-1998	AU WO JP	5068298 A 9824785 A1 2001508767 T	29-06-1998 11-06-1998 03-07-2001
WO 9611930	A	25-04-1996	WO EP JP US	9611930 A1 0788499 A1 10508584 T 5866586 A	25-04-1996 13-08-1997 25-08-1998 02-02-1999
WO 9501976	A	19-01-1995	AP AT AU CA CN DE DE WO EP JP US ZA	463 A 149163 T 7228394 A 2166624 A1 1129937 A 69401823 D1 69401823 T2 9501976 A1 0707581 A1 8512299 T 5834494 A 9404807 A	19-02-1996 15-03-1997 06-02-1995 19-01-1995 28-08-1996 03-04-1997 28-08-1997 19-01-1995 24-04-1996 24-12-1996 10-11-1998 04-01-1996

EPO FORM EP460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82